

Альтернативным решением проблемы получения в достаточном количестве дитерпенов с природной химической структурой, а также синтеза целого ряда аналогов, расширяющих потенциал поиска их наиболее эффективных производных, является предложенная методология химического синтеза, основанная на асимметрическом каталитическом кротилировании производных коричневого альдегида для получения гомоаллиловых спиртов с набором стереогенных центров, которые используются для контроля стереохимии последующих превращений [3].

Нами также было показано, что аналог морского дитерпеноида эргорджина обладает антибактериальным действием на клетки *Mycobacterium smegmatis* mc2 155, который потенцируется при высоком уровне образования персистентов, толерантных к клиническим антибиотикам, при переходе клеток в стационарную фазу. В докладе обсуждается механизм антимикобактериального действия.

#### Список литературы

1. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization: Geneva, 2017.
2. Rodriguez A. D., Ramirez C. // Journal of Natural Products. 2001. № 1. P. 100–102.
3. Incerti-Pradillos C. A., Kabeshov M. A., O'Hora P. S. et al. // Chemistry. 2016. № 40. P. 14390–14396.

*\* Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 18-73-10156 и гранта РФФИ 19-43-590023.*

УДК 577.35

О. Э. Соловьева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,  
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106,

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Ключевые слова:** математическое моделирование функции сердечной клетки, популяция моделей клетки, кардиотоксичность.

В настоящее время использование математических моделей в доклинических исследованиях активности соединений и оценке их эффективности и токсичности становится важным элементом дизайна новых лекарств. Это позволяет не только существенно уменьшить число лабораторных животных, используемых в доклинических исследованиях, но и повысить точность прогноза эффективности или нежелательных проявлений тестируемых соединений. Убедительные доказательства эффективности использования математических моделей электрической активности кардиомиоцитов человека для прогноза аритмогенности лекарств были недавно представлены в серии работ группы профессора Б. Родригес из Университета Оксфорда [1]. Показано, что точность прогноза риска возникновения пируэтной желудочковой тахикардии при действии разнообразных известных соединений с клинически доказанными кардиотоксическими свойствами или их отсутствием в рамках популяции моделей генерации потенциалов действия (ПД) кардиомиоцитами желудочков человека превышает точность оценки риска, полученной в экспериментах на лабораторных животных. В данных работах используется подход популяционного моделирования, который позволяет проводить исследование влияния тех или иных воздействий не на единичную модель с фиксированным набором параметров, а на целую когорту моделей, учитывающую естественную вариабильность поведения клеток в живой природе. Такой подход демонстрирует высокий предсказательный потенциал при изучении механизмов аритмогенности и кардиотоксичности фармакологических веществ [1].

Используя популяционный подход, мы разработали несколько популяций моделей генерации ПД в предсердных клетках человека в различных возрастных группах. Для этого мы, согласно литературным данным, изменяли ряд параметров ионных токов. Полученная популяция моделей возрастных клеток воспроизводила наблюдаемые в эксперименте изменения параметров ПД и кинетики кальция в клетках. Далее мы использовали эти возрастные популяции моделей для оценки степени проявления клеточного ремоделирования при хронической фибрилляции предсердий (ФП) и сравнения действия дофитилида, применяемого при ФП, на контрольные модели и модели при ФП. Мы показали, что чувствительность к лекарству с возрастом снижается в контрольных популяциях и практически не зависит от возраста при ФП.

Известно, что кардиотоксический эффект лекарств может проявляться не только в возникновении сердечных аритмий, но и в нарушении сократительной функции миокарда, что является не менее опасным для жизни человека. Поэтому мы разработали популяции моделей электромеханической активности кардиомиоцитов желудочков человека, на которых можно изучать различные аспекты регуляции функции миокарда, а также ее нарушений, в том числе при действии активных соединений. В качестве референтной модели электромеханической активности кардиомиоцитов использовалась оригинальная модель TR+M [2], разработанная в нашей группе. Для формирования физиологически допустимой популяции моделей клеток варьировался ряд параметров модели в широком диапазоне и проводился отбор моделей в соответствии с калибровочными данными, взятыми из экспериментов. Мы также использовали эту популяцию моделей, чтобы исследовать возрастные проявления в кардиомиоцитах. Для этого мы, согласно литературным данным, изменяли ряд параметров ионных токов. Полученная популяция моделей возрастных клеток воспроизводила наблюдаемые в эксперименте изменения параметров ПД и сократительной активности клеток. Далее мы исследовали влияние нескольких лекарственных препаратов: соталола – антиаритмика класса III; цизаприда – ингибитора  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  каналов; верапамила – антиаритмика класса IV; бепридила – антиаритмика класса IV, – на контрольную и возрастную популяции моделей. Эффекты действия препаратов были смоделированы с использованием pore-block модели [4] на основании экспериментальных значений  $IC_{50}$  и коэффициента Хилла из [5]. Увеличение концентрации веществ в различной степени ингибировало определенный набор ионных токов в клетке, приводя к изменению параметров ПД и сокращению клеток. Оценку кардиотоксичности веществ проводили на основе анализа частоты возникновений аномалий генерации ПД и снижения сократительной функции клеток. Во-первых, мы убедились, что в контрольной популяции модели правильно отражают эффекты действия лекарств. В «возрастных» популяциях моделей чувствительность к антиаритмическим препаратам оказалась ниже, чем в контрольной популяции, а эффекты блокаторов кальция на сократительную активность, напротив, были сильнее.

Наши результаты показывают эффективность использования моделей для оценки действия веществ и указывают на необходимость персонифицированного подбора эффективных концентраций фармакологических препаратов с учетом возрастных изменений миокарда.

### Список литературы

1. *Passini E., Trovato C., Morissette P. et al.* // British Journal of Pharmacology. 2019. Vol. 176, № 19. P. 3819–3833.
2. *Balakina-Vikulova N. A., Panfilov A., Solovyova O. et al.* // The Journal of Physiological Sciences. 2020. Vol. 70, № 1. P. 12.
3. *Lakatta E. G., Sollott S. J.* // Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology. 2002. Vol. 132, № 4. P. 699–721.
4. *Brennan T., Fink M., Rodriguez B.* // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009. Vol. 36, № 1. P. 62–77.
5. *Kramer J., Obejero-Paz C. A., Myatt G. et al.* // Scientific Reports. 2013. Vol. 3. P. 2100.

УДК 60+61:006

**И. А. Тузанкина<sup>1, 2, 3</sup>**

<sup>1</sup>*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,  
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106,  
ituzan@yandex.ru,*

<sup>2</sup>*Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19,*

<sup>3</sup>*ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница,  
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32*

## **БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНА – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ РЕАЛИИ КАК ОСНОВА НЕИЗБЕЖНОГО ПРОГРЕССА ЗНАНИЙ**

**Ключевые слова:** современная парадигма, интеграция знаний, мультидисциплинарные исследования, прогресс научных исследований, биотехнологии, персонализированная медицина.

Характеристикой современной парадигмы является яркая новая информация о предметах, значительно отличающаяся от вчерашних традиционных представлений о действительности.

Находятся подтверждения тому, что внешняя сторона явлений – зачастую лишь общая оболочка гетерогенной сущности, а значительное разнообразие – проявление единой молекулярной сущности.

И это как никогда касается естественно-научных дисциплин. Физиологические пределы организмов и проявления патологии, видовое разнообразие и их общность, информативность получаемых данных,